

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Chronic Myelogenous Leukemia atau *Chronic Myeloid Leukemia* (CML) adalah gangguan myeloproliferatif yang ditandai adanya peningkatan proliferasi dari sel granulositik tanpa kehilangan fungsi diferensiasi selnya. Sehingga, di darah perifer sel darah menunjukkan gambaran peningkatan jumlah sel granulosit dan adanya sel-sel muda (Besa, 2016).

Berdasarkan data sejak tahun 2007 sampai 2011, kasus CML paling banyak terjadi pada usia dewasa, dengan median usia 64 tahun. Frekuensi CML meningkat seiring dengan meningkatnya usia, dan paling sering terjadi pada usia antara 50-60 tahun dimana laki-laki lebih banyak daripada wanita, dengan angka banding antara laki-laki dan perempuan 2:1. Kasus ini merupakan 15-20% dari seluruh kejadian leukemia di orang dewasa. Bila terjadi di anak-anak disebut *Juvenile CML* (Bhatia., 2008 ; Faderl., et al., 1999 ; Shah, 2014 ; Larson., 2009).

Penyebab CML sebagian besar tidak diketahui penyebabnya, namun diduga karena paparan radiasi, obat sitotoksik, dan bahan kimia seperti benzene. Kasus CML meningkat setelah peristiwa bom atom di Nagasaki dan Hiroshima Jepang dan ledakan reaktor atom Chernobyl Rusia (Larson., 2009 ; Lemmon, 2010).

CML dikenali dengan ditemukannya kromosom Philadelphia atau produk molekular genetik protein fusi yaitu BCR/ABL. Kromosom Philadelphia atau translokasi Philadelphia adalah kerusakan genetik yang spesifik pada kromosom 22 yang merupakan ciri khas pada sel-sel CML. Kromosom ini mengalami kecacatan dan pemendekan, disebabkan translokasi bahan genetik yang terbalik yaitu antara kromosom 9 dan kromosom 22, dan mengandung gen fusi yang disebut BCR-ABL. Gen ABL dari kromosom 9 akan menempel pada gen BCR dari kromosom 22, menyandikan protein hibrida yang disebut sinyal tirosin kinase yang diaktifkan dan dapat menyebabkan pembelahan sel tidak terkontrol (Larson., 2009 ; Lemmon, 2010).

Munculnya translokasi ini memiliki sensitivitas yang tinggi untuk diagnosis CML dan sebanyak 95% pasien CML memiliki kelainan kromosom ini. Namun kromosom Philadelphia tidak spesifik dalam mendiagnosa CML, karena kromosom ini juga ditemukan pada pasien *acute lymphoblastic leukemia* (ALL) dan terkadang ditemukan pada *acute myelogenous leukemia* (AML) (Larson., 2009 ; Lemmon, 2010).

Terdapat tiga varian klinis dari kromosom Philadelphia yaitu *isoform* p190, p210, dan p230. Isoform p190 biasanya dihubungkan dengan kasus ALL, *isoform* p210 dihubungkan dengan CML dan ALL. Sedangkan *isoform* p230 dihubungkan dengan CML. Varian *isoform* p230 inilah yang diduga menyebabkan kondisi neutrofilia dan trombositosis (Larson., 2009 ; Lemmon, 2010).

Beberapa laporan yang meneliti tentang hubungan antara lokasi *breakpoint* BCR-ABL dan gejala klinis, jumlah trombosit dan leukosit pada pasien CML masih menunjukkan hasil kontroversial. Varian gen fusi pada CML diduga berhubungan dengan perjalanan penyakit dan gejala yang muncul pada pasien. Sejumlah studi telah meneliti apakah posisi *breakpoint* dalam BCR-Mayor (M-bcr) area (5 'M-BCR vs 3' M-BCR atau b2a2 vsb3a2) mempengaruhi durasi fase kronik atau kelangsungan hidup (Larson., 2009 ; Lemmon, 2010).

Gen p190 BCR-ABL pada CML dilaporkan menyebabkan kondisi monositosis dengan gambaran darah perifer menyerupai leukemia mielomonositik kronik. Pada studi ini, 4 pasien (2 pasien fase kronik, 1 pasien fase akselerasi, dan 1 pasien fase blastik) splenomegali dan 5 pasien (3 pasien fase kronik dan 2 pasien fase blastik) monositosis (Duhsyat, 2015).

Gen Philadelphia yang positif pada CML diduga menjadi penyebab kelainan mieloproliferatif klonal yang berasal dari perubahan onkogenik sel induk pada sumsum tulang. Ciri fenotip pada fase kronik adalah ditandai dengan granulositosis dan trombositosis pada darah perifer dan meningkatnya kompartemen mieloid dan megakariosit pada sumsum tulang yang hiperselular. Sebelumnya untuk mengetahui patogenesis CML adalah melalui studi molekular mengenai BCR-ABL. Banyak upaya yang dilakukan untuk dapat menjelaskan hubungan antara lokasi *breakpoint* dan masa hidup atau gejala klinis melalui analisis *Southern* jumlah DNA. Shtalrid et al.(1990), Jaubert et al.(1988), dan Morris et al.(1991),

melaporkan bahwa ada korelasi yang bermakna antara lokasi *breakpoint* BCR dan durasi hidup. Aplikasi metode RT-PCR digunakan untuk mengetahui tipe mRNA BCR-ABL pasien CML, sehingga dapat memudahkan identifikasi tempat penyusunan ulang gen BCR. Studi ini menemukan bahwa pasien CML dengan lokasi *breakpoint* 3' pada gen BCR mempunyai kecenderungan memiliki aktivitas trombopoiesis yang meningkat dibandingkan dengan yang memiliki lokasi *breakpoint* 5'. (Inokuchi, 1991).

Studi sebelumnya pada pasien dengan Philadelphia positif juga memiliki trombositopenia esensial. Sebanyak 5 pasien yang memiliki mRNA tipe b3-a2 dan hanya 1 pasien dengan mRNA tipe b2-a2. Sedangkan pada studi terbaru yang dilakukan Inokuchi, et al., sebanyak 16 pasien yang memiliki jumlah trombosit lebih dari $900 \times 10^9/L$ hanya mengekspresikan mRNA tipe b3-a2 saja, sedangkan pasien yang memiliki mRNA tipe b2-a2 hampir semuanya mempunyai jumlah trombosit kurang dari $600 \times 10^9/L$, tetapi tidak ada perbedaan hasil pemeriksaan hematologi lain diantara kedua kelompok pasien ini (Inokuchi, 1991).

Penelitian menggunakan tikus sebagai hewan coba, ekspresi BCR-ABL menunjukkan perubahan pada susunan sel fibroblast, sel *factor-dependent haematopoietic*, dan sel sumsum tulang primer. Sedangkan ekspresi BCR-ABL pada sel CD^{34+} menyebabkan peningkatan proliferasi pada respon terhadap *growth factors*, meningkatnya *growth-factor-independent survival*, berkurangnya adhesi fibronectin, dan berkurangnya kemotaksis *stroma-derived factor-1 α* , termasuk di dalamnya dapat

meningkatkan perubahan aktivitas hematopoiesis mieloid dan limfoid dengan akibat peningkatan produksi neutrofil dan limfosit (*Inokuchi, 1991*).

Berdasarkan hal diatas maka akan diteliti apakah terdapat korelasi jumlah BCR ABL terhadap jumlah leukosit dan trombosit pada pasien CML.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan jumlah BCR-ABL positif pada jumlah leukosit $\leq 20.000/\mu\text{L}$ dan $> 20.000/\mu\text{L}$?.
2. Apakah terdapat perbedaan jumlah BCR-ABL positif pada jumlah trombosit $\leq 400.000/\mu\text{L}$ dan $> 400.000/\mu\text{L}$?.
3. Bagaimana korelasi jumlah BCR-ABL terhadap jumlah leukosit dan trombosit ?.

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui adanya perbedaan jumlah BCR-ABL positif pada jumlah leukosit $\leq 20.000/\mu\text{L}$ dan $> 20.000/\mu\text{L}$ dengan jumlah trombosit $\leq 400.000/\mu\text{L}$ dan $> 400.000/\mu\text{L}$
2. Mengetahui adanya korelasi jumlah BCR-ABL terhadap jumlah trombosit pada pasien CML.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Ilmiah

Dapat dijadikan sebagai dasar teori untuk menambah wawasan ilmu pengetahuan bahwa terdapat korelasi jumlah BCR-ABL terhadap jumlah leukosit dan trombosit.

2. Manfaat Klinis

Untuk memperkirakan jumlah BCR-ABL melalui pemeriksaan jumlah leukosit dan trombosit.